

Длина теломер лейкоцитов периферической крови как возможный прогностический маркер развития фибрилляции предсердий

С.Ю. Никулина^{✉1}, К.Ю. Шишкова¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова¹, В.Н. Максимов²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

✉ nicoulina@mail.ru

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма. Важнейшим фактором риска его развития является пожилой возраст. Старение населения способствует росту распространенности данной патологии и возрастанию его социально-экономического бремени для общества в целом и больного в частности. Для адекватной терапии и профилактики ФП требуется поиск новых прогностических маркеров риска развития заболевания, его прогрессирования и ответа на терапию. Одним из таких маркеров является длина теломер – структур, расположенных на концах хромосом и защищающих их от дегградации в процессе деления клетки. В статье представлен обзор мировых исследований, как подтверждающих, так и опровергающих роль длины теломер лейкоцитов с риском развития ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, теломеры, длина теломер лейкоцитов, длина теломер миоцитов предсердия, радиочастотная катетерная абляция, клинические исследования, прогностические маркеры.

Для цитирования: Никулина С.Ю., Шишкова К.Ю., Шульман В.А. и др. Длина теломер лейкоцитов периферической крови как возможный прогностический маркер развития фибрилляции предсердий. *CardioСоматика*. 2020; 11 (2): 50–54. DOI: 10.26442/22217185.2020.2.200227

Peripheral blood leukocyte telomere length as a possible prognostic marker for the development of atrial fibrillation

Svetlana Iu. Nikulina^{✉1}, Ksenya Iu. Shishkova¹, Vladimir A. Shul'man¹, Anna A. Chernova¹, Vladimir N. Maksimov²

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

✉ nicoulina@mail.ru

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most common heart rhythm disorders. The most prominent risk factor for atrial fibrillation is advanced age. Population ageing contributes to an increase in both the prevalence of this pathology and socio-economic burden of the disease for society in general and the patient in particular. Adequate therapy and prevention of atrial fibrillation requires the search for novel prognostic risk markers for disease development, progression, and patients' response to therapy. One of these markers is the length of telomeres – structures at the ends of chromosomes that protect them from degradation during cell division. The article provides an overview of world studies, both confirming and disproving the role of leukocyte telomere length in atrial fibrillation development.

Key words: atrial fibrillation, telomers, length of telomers of leucocytes, length of telomers of myocytes of atrium, radiofrequency catheter ablation, clinical trials, predictive markers.

For citation: Nikulina S.Iu., Shishkova K.Iu., Shul'man V.A. et al. Peripheral blood leukocyte telomere length as a possible prognostic marker for the development of atrial fibrillation. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (2): 50–54. DOI: 10.26442/22217185. 2020.2.200227

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма. Частота регистрации данного нарушения ритма в популяции составляет 1–2%, и этот процент, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет. По прогнозам исследователей, ФП ожидается у каждого 4-го взрослого че-

ловека среднего возраста в Европе и США, а к 2030 г. только в Европе распространенность данной патологии может достичь 14–17 млн человек. Распространенность ФП возрастает с возрастом – менее 0,5% в возрасте 40–50 лет, до 4% – у лиц старше 60 лет, в диапазоне 5–15% – в возрасте 80 лет и старше [1]. В шкале CHADS₂VASc «Оценка риска развития инсульта

и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца» такой фактор риска, как возраст 75 лет и старше, оценен в виде наибольшего количества баллов – 2 балла [2]. Таким образом, старение населения способствует распространению ФП и росту осложнений данного нарушения сердечного ритма.

Для адекватной терапии и своевременных профилактических мероприятий ФП требуется поиск новых прогностических маркеров риска развития заболевания, его прогрессирования и ответа на терапию. Одним из таких предикторов является длина теломера – структур, расположенных на концах хромосом и защищающих их от укорочения и разрушения в процессе деления клетки. Теломеры образуются из гексамерных нуклеотидов (TTAGGG) на концевом участке хромосомы [3]. И поскольку, согласно ряду научных исследований, длину теломер лейкоцитов (ДТЛ) можно использовать в качестве маркера старения и показателя риска развития возрастзависимых заболеваний [4–7], появилось и небольшое количество исследований, посвященных изучению ассоциаций между ДТЛ и развитием ФП, а также риском развития осложнений при ФП.

Следует отметить небольшое количество публикаций по данной теме, а также высокую степень неоднородности данных исследований. В результате литературного поиска можно разделить все публикации по данной теме на 2 основные группы:

- 1) литературные источники, авторы которых не выявили ассоциативных связей между длиной теломера и развитием ФП и ее осложнений;
- 2) небольшое количество литературных источников, авторы которых подтверждают ассоциативную связь между укорочением ДТЛ и развитием ФП и ее осложнениями.

Представим вашему вниманию первую группу исследований литературного поиска, в частности проспективные когортные исследования, не подтвердившие классических ассоциативных связей ДТЛ с развитием ФП.

В работе J. Roberts и соавт. в рамках исследования здоровья сердечно-сосудистой системы CHS [8] была проанализирована связь ДТЛ с возникновением ФП у 1675 человек, которые были набраны в проект в 1989–1990 и в 1992–1993 гг. Средний возраст участников исследования составил 72 года. Из лейкоцитов периферической крови участников исследования была выделена ДНК и определена ДТЛ методом гибридизации по Саузерну путем анализа концевых рестрикционных фрагментов. Средняя ДТЛ оказалась равна 6,33 kbp (kilobase pairs – тысяч нуклеотидных пар).

За последующий средний период наблюдения в 11,6 года у 476 человек развилась ФП. Значимой ассоциации ДТЛ с развитием ФП выявлено не было как в общем анализе, так и в моделях, скорректированных по возрасту, полу, расе, индексу массы тела, наличию гипертонической болезни, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. При этом хронологический возраст ожидаемо оказался статистически значимым предиктором возникновения ФП, и его увеличение ассоциировалось со снижением ДТЛ. Таким образом, J. Roberts и соавт. пришли к выводу, что хронологическое старение является более значимым предиктором ФП, чем длина теломера как маркера биологического старения.

J. Roberts и соавт. также исследовали наличие ассоциативной связи между случаями развития ФП и SNP

rs2736100, который находится в непосредственной близости от гена TERT, кодирующего обратную транскриптазу теломеразы, и ассоциируется со сниженной ДТЛ [8]. Анализ подтвердил связь между SNP rs2736100 и снижением ДТЛ, но не выявил достоверной связи между SNP и развитием ФП. При этом надо принимать во внимание, что SNP rs2736100 не является значимым предиктором изменчивости ДТЛ и не должен рассматриваться как достоверный результат исключить связь между ДТЛ и риском развития ФП.

Кроме того, было проведено сравнение длины теломера миоцитов предсердия (ДТМ) и ДТЛ у 35 пациентов, перенесших операцию на сердце с иссечением левого предсердия. Длину теломер в этом случае определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), оценивая по показателю t/s, который рассчитывали как отношение числа копий теломерных повторов к числу копий референсного гена.

Относительного укорочения ДТМ при ФП выявлено не было. Нельзя исключить, что на отсутствие такой связи повлияла меньшая скорость деградации ДТМ по сравнению с ДТЛ в силу того, что кардиомиоциты в постэмбриональном периоде делятся редко, что может защитить их от неблагоприятных последствий укорочения теломер. Действительно, ДТМ была больше ДТЛ как в общей группе, так и среди перенесших кардиохирургическую операцию пациентов с ФП (74%).

Связь между ДТЛ и риском развития ФП определялась и в рамках проспективного когортного исследования – Фремингемского исследования сердца (Framingham Heart Study), США. ДТЛ определялась у 1143 человек без ФП на момент исследования, средний возраст которых составил 60 лет [9]. Участники исследования были набраны в проект в период 1995–1998 гг, и наблюдение за ними продолжалось до 2014 г, или до постановки диагноза ФП, или до наступления смерти (средний период наблюдения составил 17,5 года). В течение этого времени ФП была зарегистрирована у 184 человек, 262 человека умерли.

Показатель ДТЛ, полученный методом гибридизации по Саузерну, в среднем составил 6,95 kbp (kilobase pairs – тысяч нуклеотидных пар). Статистически значимой связи ДТЛ с развитием ФП найдено не было как в общем анализе, так и в моделях, скорректированных по возрасту и полу, а также по другим факторам, способным влиять на развитие патологии: курение, рост, масса тела, артериальное давление, прием антигипертензивных препаратов, наличие сахарного диабета, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Хронологический возраст участников исследования оказался положительно связан с повышенным риском возникновения ФП.

Вторая группа литературных источников подтверждает ассоциативные связи между ДТЛ и фактом возникновения ФП, ее формой, рецидивами ФП после катетерной частотной абляции.

J. Siland и соавт. в 2017 г. [10] опубликовали свое исследование о ДТЛ и риске возникновения ФП в крупном когортном наблюдении за 7775 людьми без ФП в западноевропейской популяции (Нидерланды) в рамках исследования PREVEND (профилактика почечных и сосудистых возрастзависимых заболеваний – PREVEND cohort). Средний возраст пациентов в данном когортном исследовании был 49±13 лет, 50% из них были мужчины. ДТЛ была определена с помощью количественной ПЦР. За время наблюде-

ния, составившее в среднем 11,4 года, ФП была диагностирована у 367 человек. ДТЛ оказалась статистически значимо короче у индивидуумов с развитием ФП по сравнению с теми, у которых не была зафиксирована ФП ($p=0,013$). После статистической поправки по возрасту и полу данная ассоциативная связь не стала достигать статистической значимости. Однако в этом случае необходимо обсуждать вопрос об опосредованной роли ДТЛ в развитии ФП через влияние на факторы риска развития ФП [10]. Развитие ФП без поправки на возраст и пол было связано с ДТЛ. В кватиле коротких теломер лейкоцитов ФП была зафиксирована у 100 (5,1%) пациентов, в кватиле с более длинными теломерами лейкоцитов ФП была отмечена у 68 (3,5%) пациентов; $p=0,032$.

J. Carlquist и соавт. в 2016 г. провели наблюдение за 3576 пациентами с разными формами ФП [11]. Информация о пациентах была получена из электронной базы данных Intermountain Heart Collaborative Study. Участники исследования – это пациенты, направленные на ангиографию, во время которой у них забирали образцы крови, из ее лейкоцитов впоследствии выделили ДНК и определили ДТЛ с помощью количественной ПЦР. Среди 3576 участников (средний возраст 63 года) у 379 была диагностирована ФП. Форма ФП был определена у 277 участников. Разные типы ФП были задокументированы у данной группы пациентов: 110 (39,7%) имели пароксизмальную форму ФП, 65 (23,5%) – персистирующую форму ФП, 102 (36,8%) пациента – длительно персистирующую. Всем исследуемым проводились выделение ДНК путем ПЦР и определение ДТЛ. При анализе ДТЛ у данных пациентов, страдающих разными формами ФП, выяснилось, что среднее значение t/s было значительно меньше у людей, страдающих пароксизмальной ФП по сравнению с остальными группами, но не различалось между участниками, не страдающими ФП, а также страдающими персистирующей и постоянной ФП. При пароксизмальной форме ФП ДТЛ составляла $0,81 \pm 0,22$ и была значимо короче, чем для пациентов без ФП ($0,95 \pm 0,32$). Таким образом, наблюдается связь между укорочением ДТЛ и пароксизмальной ФП, но это укорочение ДТЛ не коррелирует с прогрессированием заболевания к персистирующей и длительно персистирующей ФП, как можно было бы ожидать. Некоторое представление о том, какой механизм лежит в основе этого наблюдения, могут дать рекомендации [12], в которых подчеркнуто, что фиброз и миолитическое повреждение предсердий, связанное с окислительным стрессом, происходят на ранних сроках формирования ФП, а после того, как ремоделирование предсердия произошло, прогрессирование болезни развивается независимо от начальных триггеров.

Также взаимосвязь между ДТЛ и пароксизмальной ФП была исследована в рамках проспективного когортного исследования, проведенного Медицинским университетом в Тяньцзине (Китай) [13]. В исследовании приняли участие 100 пациентов без ФП (средний возраст составил 61 год) и 50 пациентов с диагнозом пароксизмальной ФП (средний возраст составил 64 года). Не были включены в исследование пациенты в возрасте более 80 лет, пациенты, страдающие ФП вследствие ревматического поражения или клапанных пороков сердца, страдающие персистирующей и постоянной ФП, с диагнозом ишемической болезни сердца, дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии, злокачественными аритмиями, вторичной гипертензией, печеночной недо-

статочностью, почечной дисфункцией, инсультом, злокачественными новообразованиями, острым или хроническим воспалением.

ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови, ДТЛ определяли с помощью метода ПЦР в реальном времени. В общем анализе различий по ДТЛ между группами выявлено не было, но у мужчин с диагнозом пароксизмальной ФП по сравнению с мужчинами без такого диагноза ДТЛ оказалась короче. Средние значения t/s у участников этого исследования составляли 0,2 и 0,28 в группах пациентов с пароксизмальной ФП и без диагноза ФП соответственно. В других моделях, скорректированных по полу, возрасту и другим параметрам достоверных различий между группами выявлено не было. Следует отметить, что, возможно, это связано с тем, что среди участников исследования, которые были кардиологическими пациентами, более 1/2 в обеих группах имели сердечную недостаточность, которая связана с короткой длиной теломер.

Исследователи также провели метаанализ опубликованной литературы, включив в него и собственные данные, в который вошли данные в общей сложности 14 794 пациентов (средний возраст 56,1 года). Анализ показал наличие тенденции связи коротких теломер лейкоцитов и ФП, но статистическая значимость не была достигнута.

Е. Kaufman и соавт. также предположили, что более короткая ДТЛ связана с увеличением возраста и является маркером риска развития ФП [14].

Связь между ДТЛ и развитием рецидива ФП после радиочастотной абляции

В проспективном исследовании С. Su и соавт. [15] приняли участие 282 пациента госпиталя Чаоян (Capital Medical University Chaoyang Hospital), Китай. Средний возраст пациентов составил 65 лет. Пациентам была проведена процедура радиочастотной абляции (РЧА) в связи с пароксизмальной или персистирующей ФП, резистентной к терапии антиаритмическими препаратами. Критериями исключения были наличие РЧА в анамнезе, аортальная или митральная регургитация и/или стеноз, врожденные пороки сердца, недавний инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства, патология щитовидной железы, нарушения электролитного обмена, злокачественные опухоли, патология иммунной системы. Основными сопутствующими заболеваниями участников исследования были ишемическая болезнь сердца, гипертензия и сахарный диабет 2-го типа. В окончательное исследование вошли данные 277 индивидов. Больных наблюдали в среднем в течение 14 мес после процедуры, и рецидивы ФП начинались после 3-месячного периода после проведения РЧА. За это время рецидив ФП был выявлен у 28% пациентов.

В день проведения РЧА у участников исследования забирали образцы крови для выделения ДНК из лейкоцитов и измерения ДТЛ с помощью метода ПЦР в реальном времени. Величина ДТЛ варьировала от 0,49 до 2,76 и отрицательно коррелировала с возрастом. В моделях, скорректированных по возрасту и ряду других параметров, более короткая ДТЛ была определена как фактор риска рецидива ФП после РЧА.

В ретроспективном исследовании К. Pan и соавт. [16] принял участие 131 пациент (26 здоровых индивидов и 105 пациентов с симптоматической ФП). 105 пациентов с пароксизмальной ФП были разделены на 2 группы: с рецидивирующей ФП – 25 человек и 80

пациентов с ФП, у которых после абляции ФП не рецидивировала. Средний возраст пациентов с ФП составил $54,1 \pm 10,8$ года. Исследование ДТЛ проводили в образцах ДНК, выделенной из клеток периферической венозной крови. Было статистически доказано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП ДТЛ короче, чем в группе здоровых индивидуумов – $6,44 \pm 0,91$ kbp (kilobase pairs – тысяч нуклеотидных пар) у больных ФП против $7,34 \pm 0,58$ kbp в группе здоровых, $p=0,01$). В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП была обнаружена положительная корреляционная связь ДТЛ с вольтажом левого предсердия ($k=0,497$, $p=0,001$) и отрицательная корреляционная связь с диаметром левого предсердия ($k=-0,214$, $p=0,028$). ДТЛ была короче у пациентов с рецидивирующей ФП по сравнению с теми, кто не имел рецидива ФП после катетерной абляции ($5,88 \pm 0,082$ kbp против $6,66 \pm 0,71$ kbp, $p<0,001$). Таким образом, авторы сделали вывод о том, что укорочение ДТЛ является предиктором рецидива ФП после катетерной абляции.

Исследование связи между ДТЛ и кардиоэмболическим инсультом у пациентов с ФП

ФП является основным фактором риска развития кардиоэмболического инсульта.

В работе М. Allende и соавт. [17] была исследована ДТЛ у пациентов с диагнозом ФП, которые перенесли кардиоэмболический инсульт ($n=94$, средний возраст $74,7 \pm 8,4$ года), и у которых его не было ($n=93$, средний возраст $76,7 \pm 7$ года). Всего в исследовании приняли участие 187 пациентов госпиталя Университета Саламанки (Anticoagulation Clinic of the University Hospital of Salamanca), Испания. ДНК лейкоцитов периферической крови была выделена для определения ДТЛ с помощью ПЦР в реальном времени [11]. У людей, страдающих ФП и перенесших кардиоэмболический инсульт, ДТЛ оказалась короче как в общей группе, так и в моделях, скорректированных по полу, возрасту, наличию гипертонии, сахарного диабета и сердечной недостаточности. При этом не было обнаружено значимой связи между ДТЛ и возрастом больных, но авторы объясняют это узким диапазоном возраста обследованных людей. Ретроспективный характер исследования не позволил сделать окончательные выводы о прогностической силе ДТЛ в прогнозировании риска кардиоэмболического инсульта, но авторы считают, что наблюдаемые результаты достаточны для установления взаимосвязи между ДТЛ и этой патологией и предлагают использовать ДТЛ в качестве биомаркера при принятии решения о начале лечения антикоагулянтами у пациентов с ФП.

Заключение

Имеющиеся исследования о связи ДТЛ и ДТМ с развитием ФП, а также связанных состояний немногочисленны и противоречивы. Единого мнения о роли ДТЛ на развитие ФП и ее осложнений в настоящее время нет. Представленные исследования различаются между собой по целому ряду параметров: несомненно, дизайну работ (проспективные, ретроспективные, наблюдательные), по возрастному или расовому составу участников, по методу определения ДТЛ, по критериям включения и исключения в исследование. Определенную роль в исследовании вносят исследуемые в разных популяциях, так как каждая популяция имеет свои генетические особенности.

Несомненно, значимым выводом в большинстве исследований является доказательство укорочения ДТЛ у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми людьми, приоритет этих изменений уже на стадии пароксизмальной ФП и у пациентов с рецидивом пароксизмальной ФП после РЧА. Патологический механизм, связывающий укорочение теломер и ФП, на наш взгляд, может быть связан с повышенной уязвимостью клетки вследствие укорочения теломер при окислительном стрессе, развитием последующего фиброза и ремоделирования предсердий, т.е. преждевременный апоптоз кардиомиоцитов, вызванный уменьшением длины теломер, способствует разрастанию фиброзной ткани и, следовательно, хатотизации электрической активности, возникающей при ФП. Представляется важным продолжение подобных исследований, несомненно, имеющих значение для понимания патогенеза ФП и поисков прогностических молекулярных маркеров этого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70 (1): 50. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033
2. Camm A, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369–429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
3. Calado R, Young N. Telomeres in disease. *F1000 Med Rep* 2012; 4: 8. DOI: 10.3410/M4-8
4. Von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med* 2005; 5 (2): 197–203. DOI: 10.2174/1566524053586545
5. Benetos A, Kark JD, Susser E et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. *Aging Cell* 2013; 12 (4): 615–21. DOI: 10.1111/acel.12086
6. Bendix L, Thinggaard M, Fenger M et al. Longitudinal changes in leukocyte telomere length and mortality in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 (2): 231–9. DOI: 10.1093/gerona/glt153
7. Maximov VN, Malyutina SK, Orlov PS et al. Leukocyte Telomere Length as an Aging Marker and Risk Factor for Human Age-Related Diseases. *Adv Gerontol* 2017; 7 (2): 101–6. DOI: 10.1134/S2079057017020102
8. Roberts JD, Dewland TA, Longoria J et al. Telomere length and the risk of atrial fibrillation: insights into the role of biological versus chronological aging. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7 (6): 1026–32. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001781
9. Staerk L, Wang B, Lumetta KL et al. Association Between Leukocyte Telomere Length and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (11): e006541. DOI: 10.1161/JAHA.117.006541
10. Siland JE, Geelhoed B, van Gelder IC et al. Telomere length and incident atrial fibrillation – data of the PREVEND cohort. *PLoS One* 2017; 12 (2): e0171545. DOI: 10.1371/journal.pone.0171545
11. Carlquist JF, Knight S, Cawthon RM et al. Shortened telomere length is associated with paroxysmal atrial fibrillation among cardiovascular patients enrolled in the Intermountain Heart Collaborative Study. *Heart Rhythm* 2016; 13 (1): 21–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.07.032

12. *Correction in the Article by Kirchhof et al. "2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS". Rev Esp Cardiol 2017; 70: 50.e1–e84. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017; 70 (11): 1031. DOI: 10.1016/j.rec.2017.07.009*
13. *Zhang N, Fan C, Gong M et al. Leucocyte telomere length and paroxysmal atrial fibrillation: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. J Clin Lab Anal 2018; 32 (9): e22599. DOI: 10.1002/jcla.22599*
14. *Kaufman ES. Recurrent atrial fibrillation after ablation: Can telomere length identify patients who are young at heart? J Cardiovasc Electrophysiol 2019; 30 (7): 1125–6. DOI: 10.1111/jce.13960*
15. *Su C, Liu Z, Gao Y et al. Study on the relationship between telomere length changes and recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2019; 30 (7): 1117–24. DOI: 10.1111/jce.13958*
16. *Pan KL, Hsiao YW, Lin YJ et al. Shorter Leukocyte Telomere Length Is Associated With Atrial Remodeling and Predicts Recurrence in Younger Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation. Circ J 2019; 83 (7): 1449–55. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0880*
17. *Allende M, Molina E, Gonzalez-Porras JR et al. Short Leukocyte Telomere Length Is Associated With Cardioembolic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation. Stroke 2016; 47 (3): 863–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011837*

Информация об авторах / Information about the authors

Никulina Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nicoulina@mail.ru

Шишкова Ксения Юрьевна – аспирант каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: tadtaeva93@mail.ru

Шульман Владимир Абрамович – проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: shulman36@mail.ru

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф., каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. E-mail: medik11@mail.ru

Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nicoulina@mail.ru

Ksenya Yu. Shikhova – Graduate Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: tadtaeva93@mail.ru

Vladimir A. Shulman – Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: shulman36@mail.ru

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Vladimir N. Maksimov – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. E-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020